

PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA ROUX-EM-Y: REVISÃO SISTEMÁTICA DO PERFIL DE ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS

João Ricardo Jordão Coutinho (PIBIC/CNPq), Elza Kimura Grimshaw
(Orientador), e-mail: ekimura@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/Maringá,
PR.

Área de Farmacologia e subárea de Farmacologia Clínica conforme
tabela do [CNPq/CAPES](#)

Palavras-chave: Cirurgia Bariátrica, Biodisponibilidade, farmacocinética

Resumo

O desvio gastroduodenal que ocorre no Bypass Gástrico em Y de Roux (RYGB) certamente gera um receio quanto a administração de formas farmacêuticas orais que podem ter sua taxa de dissolução e consequentemente sua absorção, alteradas em alguns tipos de fármacos. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar quais as melhores recomendações para prescrever medicamentos para os pacientes bariátricos. Foi realizada então, uma revisão de todas as revisões sistemáticas, sendo encontrados 12 artigos que resultaram em 32 medicamentos. Verificou-se que não há um padrão de alteração farmacocinética das drogas de acordo com a classe medicamentosa a que pertence, nem de acordo com a classificação BCS com informações de solubilidade e permeabilidade. Os valores de $C_{máx}$, $T_{máx}$ e AUC foram muito diferentes em um mesmo grupo. Deve-se então, proceder à verificação desses parâmetros de forma individualizada para cada medicamento nas revisões para a prescrição dos mesmos. Por isso, a administração de medicamentos nesses pacientes deve ser seguida de monitorização individual dos parâmetros farmacocinéticos, marcadores laboratoriais e sinais clínicos a fim de se obter níveis terapêuticos adequados e menor risco de toxicidade.

Introdução

Após 10 anos de regulamentação da cirurgia bariátrica no Brasil, pouco se conhece sobre o grau de absorção de medicações orais nestes pacientes e as implicações na terapia, principalmente na cirurgia do tipo bypass gástrico “Y de Roux” (RYGB), que remove uma parte considerável do estômago e duodeno, que está entre as técnicas mais bem-sucedidas na perda de peso. Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para identificar os medicamentos que apresentam modificações no perfil de absorção após a cirurgia bariátrica RYGB e propor uma recomendação de prescrição de medicamentos para esta população.

Materiais e métodos

Foi feita uma busca eletrônica da literatura por três pesquisadores (JRJC, EK, MCM) no PubMed envolvendo revisões e revisões sistemáticas de publicações relacionadas à absorção de fármacos em pacientes submetidos à cirurgia de RYGB. Os descritores para pesquisa foram os Termos de Mesh, com base no WOK use TS (tópico), Bloco 1 - Anastomosis Roux-en-Y OR Gastric Bypass OR Bariatric Surgery (22645 publicações). Bloco 2 - Pharmacokinetics OR Absorption OR Biological Availability OR Drug monitoring OR Drug prescriptions OR oral administration (438672 publications). Bloco 1 AND Bloco 2 que resultaram em 341 publicações. Aplicando os filtros: English, humans, abstract resultaram em 55 publicações.

Resultados e Discussão

Das 55 publicações, foram selecionadas 13 revisões e destas revisões 32 medicamentos foram identificados nos estudos (**Figura 1**).

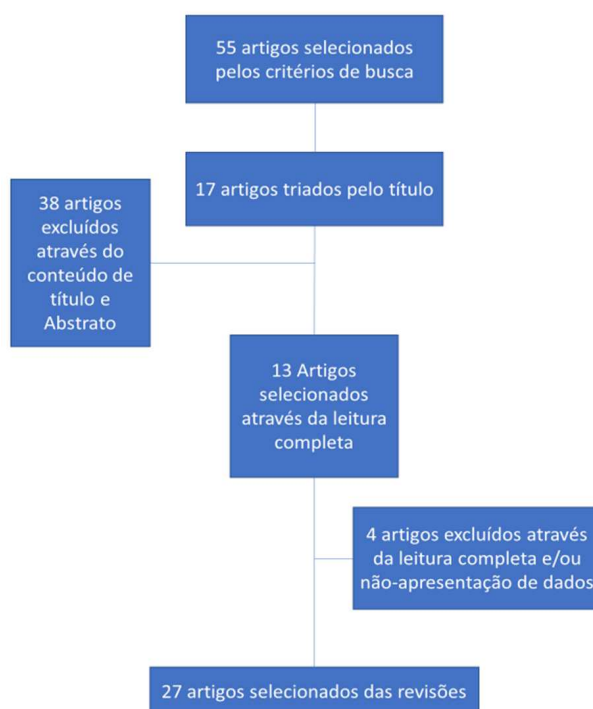


Figura 1 – Fluxograma da revisão de acordo com a Recomendação PRISMA

Os Meshs termos foram definidos como mudanças na absorção dos medicamentos baseadas em quatro principais parâmetros farmacocinéticos: Concentração plasmática máxima (C_{máx}), tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{máx}), área sob a curva de concentração

plasmática (AUC) e biodisponibilidade oral à fármaco (F). O critério de exposição do fármaco se baseou na alteração no AUC ou na biodisponibilidade oral do fármaco após a cirurgia bariátrica. Foram estudadas 14 classes de fármacos:

Tabela 1 - Dados farmacocinéticos de medicamentos administrados em pacientes pós-cirurgia bariátrica

Fármaco	Cmax	Tmax	AUC	F%	SCB
AAS	1	0	1	-	4
Amoxicilina	-	-	-	-	1
Atorvastatina	0	1	1	-	2
	2	2	2	-	
Azitromicina	2	2	0	-	1
Cafeína	1	0	2	-	1
Dextrometorfano	-	-	-	-	2
Digoxina	2	0	2	-	3
Duloxetina	2	0	0	-	2
Escitalopram	-	-	-	-	1
Etanol	1	0	2	-	1
	1	0	-	-	
Furosemida	2	0	-	-	4
Levotiroxina	2	2	2	-	1
	-	-	-	-	
	1	2	2	-	
Linezolida	2	2	-	1	4
	-	-	1	-	
Metformina	2	2	2	1	3
Metoprolol	2	2	2	-	1
Midazolam	1	0	-	-	1
	1	0	2	-	
	2	0	2	2	
Morfina	1	0	1	-	3
Moxifloxacina	-	-	-	-	1
Omeprazol	1	0	0	-	2
	2	0	2	-	
Fenitoína	-	-	-	-	2
Sertralina	0	2	0	-	2
Tamoxifeno	-	-	-	-	2
Temozolomida	-	-	-	-	1
Tolbutamida	2	0	2	-	2
SSRIs	-	-	2	-	-
SNRIs	-	-	-	-	-
Imunossuppressivos	-	-	-	-	2

0 – Diminuição do valor; 1 – Aumento do valor; 2 – Valor inalterado
p-valor<0,05

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), os fármacos Classe 1 apresentaram 44% de aumento de C_{máx}, 56% inalterados. T_{máx} diminuiu em 55% dos casos, o resto inalterado. Já o AUC, 80% não mudou, e 10% diminuiu e outros 10% aumentou. Quanto à classe 2, C_{máx} ficou inalterado em 72% dos casos, sendo que 14% diminuiu e outros 14% aumentou. T_{máx} diminuiu em 57%, 29% ficou inalterado, 14% aumentou. AUC com 57% inalterado e outros 43% diminuiu. Na classe 3, C_{máx} aumentou em 33%, o resto ficou inalterado. T_{máx}, 67% diminuiu e o resto ficou inalterado. AUC aumentou em 67% e o resto ficou inalterado. Na classe 4, tanto os valores de C_{máx} como de T_{máx} tiveram as mesmas

porcentagens que na classe 3. O AUC aumentou em 100% dos casos na classe 4.

As recomendações de administração dos medicamentos nos pacientes submetidos à cirurgia seguem estudos observacionais únicos, ou seja, não é possível ainda a realização de meta-análises para a elaboração de guidelines para administração dessas drogas. Na Figura 2, está esquematizada uma recomendação geral para administração de medicamentos, de acordo com Hachon et al. (2017).

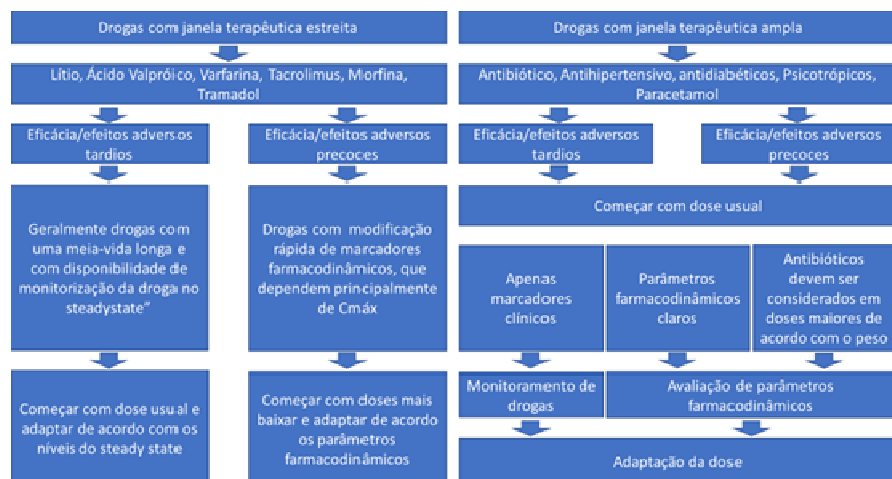


Figura 2 – Proposta de administração de medicamentos por Hachon et al. (2017)

Conclusões

A análise de parâmetros farmacocinéticos gerais (solubilidade, permeabilidade e principal rota de eliminação) não são suficientes para explicar as tendências observadas na biodisponibilidade oral de drogas após a cirurgia. Níveis plasmáticos da droga, marcadores laboratoriais e desfechos clínicos devem ser monitorados continuamente antes e após a cirurgia, para que não haja risco de falha terapêutica ou intoxicações que prejudiquem o tratamento.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq pelo apoio financeiro na concessão da bolsa de iniciação científica. Ao Hospital Universitário de Maringá que permitiu a realização do estudo.

Referências

1. EDWARDS A., ENSOM M.H. Pharmacokinetic effects of bariatric surgery. **Ann Pharmacother**. Canadá, v. 46, n. 1, p. 130-6, 2012.
2. HACHON L., DECLÈVES X., FAUCHER P., CARETTE C., LLORET-LINARES C. RYGB and Drug Disposition: How to Do Better? Analysis of Pharmacokinetic Studies and Recommendations for Clinical Practice. **Obes Surg**. França, v. 27, n. 4, p. 1076-1090, 2017.